

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
31. Januar 2002 (31.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/08190 A2

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 211/00

Maintal (DE). NICKEL, Bernd; Alleestrasse 35, 64367  
Mühltal (DE). STORCH, Anita; Am Steinberg 54, 63128  
Dietzenbach (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/08262

(22) Internationales Anmeldedatum:  
18. Juli 2001 (18.07.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BG, BR, BY, CN,  
CO, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ,  
LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR,  
UA, UZ, YU, ZA.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): eurasisches Patent (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE, TR).

(30) Angaben zur Priorität:  
100 35 908.6 21. Juli 2000 (21.07.2000) DE

(71) Anmelder: ZENTARIS AG [DE/DE]; Weismüllerstrasse  
45, 60314 Frankfurt (DE).

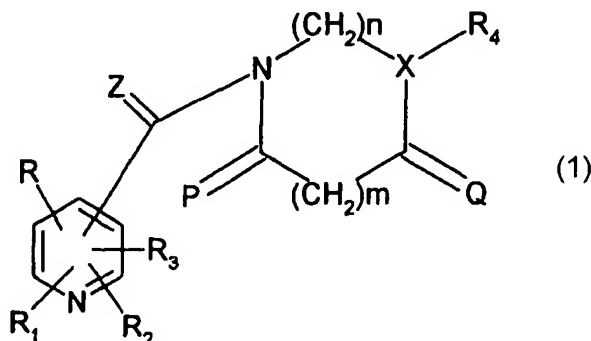
Veröffentlicht:  
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(72) Erfinder: EMIG, Peter; Ludwig-Erhard-Strasse 22,  
63486 Bruchköbel (DE). GÜNTHER, Eckhard; Wingert-  
strasse 176, 63477 Maintal (DE). SCHMIDT, Jürgen;  
Am Roggersberg 20, 88690 Uhltingen-Mühlhofen (DE).  
KUTSCHER, Bernhard; Stresemann Strasse 9, 63477

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL HETEROARYL DERIVATIVES AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: NEUE HETEROARYL-DERIVATE UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to novel pyri-  
dine derivatives of general formula (1), the produc-  
tion and use thereof as medicaments, in particular  
for the treatment of tumours.

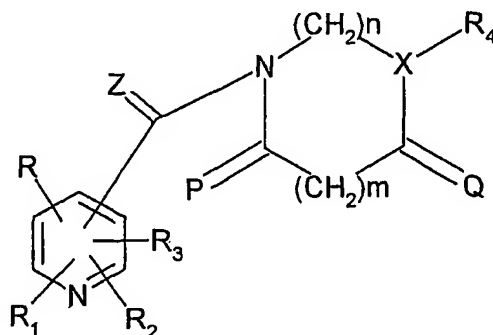
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft  
neue Pyridin-Derivate der allgemeinen Formel  
(1), deren Herstellung und Verwendung als  
Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von  
Tumoren.

WO 02/08190 A2

# Neue Heteroaryl-Derivate und deren Verwendung als Arzneimittel

- 5 Die Erfindung betrifft neue Heteroaryl-Derivate der allgemeinen Formel 1, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von Tumoren.

Gemäß einem Aspekt der Erfindung werden neue Pyridin-Derivate gemäß der  
10 allgemeinen Formel 1



**Formel 1**

worin

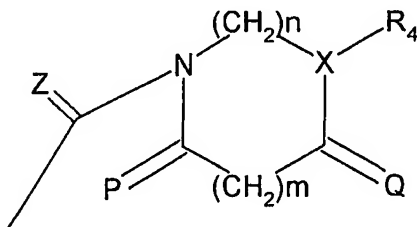
15

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> wahlweise an den Pyridin-Kohlenstoffatomen C<sub>2</sub> bis C<sub>6</sub> gebunden sein können, gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylcarbonyl, vorzugsweise Acetyl, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, Halogen, Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, vorzugsweise Benzyloxy oder Phenylethyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy-carbonyl-amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy-carbonylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl,

20

Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, vorzugsweise die Trifluormethylgruppe, Carboxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, vorzugsweise Allyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, vorzugsweise Ethinyl oder Propargyl, geradkettiges oder verzweigtes Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, vorzugsweise Cyanomethyl, Aryl, wobei der Arylrest unsubstituiert oder ein-oder mehrfach gleich oder verschieden mit Halogen, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, vorzugsweise tert.-Butoxycarbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann, bedeuten, wobei zusätzlich R und R<sub>1</sub> und/oder R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> einen kondensierten aromatischen 6-Ring mit dem Pyridin-Ring unter Bildung eines Chinolin- oder Acridinrings bilden können, der seinerseits wiederum mit den Resten R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> mit den vorstehend genannten Bedeutungen an beliebiger C-Atom-Ringposition substituiert sein kann;

Z Sauerstoff oder Schwefel ist, wobei der am Pyridin-Heterocyclus substituierte Rest



an den C-Atomen C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> des Pyridin-Ringgerüsts gebunden sein kann;

- P, Q unabhängig voneinander für Sauerstoff oder jeweils für zwei Wasserstoffatome (also -CH<sub>2</sub>-) stehen;
- X Stickstoff oder C-R<sub>5</sub> ist, wobei R<sub>5</sub> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht
- 5 n,m unabhängig voneinander eine ganze Zahl zwischen 0-3 bedeuten, mit der Maßgabe, dass im Falle n=0 X eine CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>-Gruppe, wobei R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen, bedeutet und an dem der C=Z-Gruppe benachbarten Stickstoff-Atom ein Wasserstoff-Atom oder eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylgruppe substituiert ist,
- 10 R<sub>4</sub> einen geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-Alkyl-Rest, welcher gesättigt oder mit ein bis drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und welcher unsubstituiert oder wahlweise an dem gleichen oder verschiedenen C-Atomen mit ein, zwei oder mehreren Aryl, Heteroaryl,
- 15 Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylamino oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann; einen (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-Rest, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest oder einen ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe N, O und S enthaltenden (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl- oder (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl- oder (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Halogen,
- 20 Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituierten geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, wobei benachbarte Sauerstoffatome auch durch (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylen-Gruppen, vorzugsweise eine Methylen-Gruppe verknüpft sein können,
- 25 Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Aryl, das seinerseits unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem
- 30

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylamino, Di- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert ist, substituiert sein kann;

sowie deren Struktur- und Stereoisomeren, insbesondere Tautomere, Diastereomere und Enantiomere, und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, insbesondere Säureadditionssalze; bereitgestellt.

So lassen sich beispielsweise die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (1) , welche ein oder mehrere Chiralitätszentren aufweisen und die als Racemate auftreten, nach an sich bekannten Methoden in ihre optischen Isomeren, also Enantiomere oder Diastereomere auftrennen. Die Trennung kann durch Säulentrennung an chiralen Pasen oder durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder unter Verwendung einer optisch aktiven Säure oder Base oder durch Derivatisierung mit einem optisch aktiven Reagenzes, wie beispielsweise einem optisch aktiven Alkohol, und anschließender Abspaltung des Restes erfolgen.

Des weiteren können die erfindungsgemäßen Pyridin-Derivate der allgemeinen Formel (1) in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Essigsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Embonsäure, Malonsäure, Trifluoressigsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der Formel (1), falls diese eine ausreichend saure Gruppe wie eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch

verträglichen Salze, überführt werden. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, Lysin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

- 5    Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform werden Pyridin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel 1 bereitgestellt, worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X, Z, P, Q, n und m die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen und

- 10    R<sub>4</sub>    einen geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-Alkyl-Rest, welcher gesättigt oder mit ein bis drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und welcher unsubstituiert oder wahlweise an dem gleichen oder verschiedenen C-Atomen mit ein, zwei oder mehreren Aryl, Heteroaryl, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylamino oder Di- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann;
- 15    einen Phenyl-Rest oder einen Naphthyl-Rest, die jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, mit
- 20    einem oder mehreren Fluoratomen substituierten geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, wobei benachbarte Sauerstoffatome auch durch (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylen-Gruppen, vorzugsweise eine Methylen-Gruppe verknüpft sein können,
- 25    Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Aryl, das seinerseits unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)
- 30    Alkylamino, Di- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert ist, substituiert sein können,

einen 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl-Rest oder 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl-Rest unsubstituiert  
5 oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;  
10

einen 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridazinyl-Rest oder 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridazinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridazinyl-Rest unsubstituiert  
15 oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;  
20

einen 2-, 3-, 5-, oder 6-Pyrazinyl-Rest oder 2-, 3-, 5-, oder 6-Pyrazinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert  
25 sein kann und der 2-, 3-, 5-, oder 6-Pyrazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;  
30

einen 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Cinnoliny-Rest oder 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Cinnoliny-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Cinnoliny-Rest  
5 unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl,  
10 oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinazoliny-Rest oder 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinazoliny-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,  
15 Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinazoliny-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder  
20 mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinoxaliny-Rest 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinoxaliny-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder  
25 Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinoxaliny-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder  
30 mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;



einen 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Phthalaziny-Rest oder 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Phthalaziny-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Phthalaziny-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-Rest oder 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, besonders bevorzugt 2-Methyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl- oder 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Purinyl-Rest oder 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Purinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Purinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-Purinyl-Rest oder 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-Purinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-Purinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridiny- oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridiny-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridiny-Rest unsubstituiert oder ein- bis achtfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise

Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

5 einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyl- oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis achtfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, 10 Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxy, vorzugsweise Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

15 einen 2-, 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridyl-Rest, wobei der 2-, 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit 20 Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit 25 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, 30 Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 4-, oder 5-Thienyl-Rest oder 2-, 3-, 4-, oder 5-Thienyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 4-, oder 5-Thienyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-Rest oder 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 3-, 4-, oder 5-Isothiazolyl-Rest oder 3-, 4-, oder 5-Isothiazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, oder 5-Isothiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl-Rest oder 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-Rest oder 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-Rest oder 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 2-, 3-, 4-, oder 5-Pyrrolyl-Rest oder 1-, 2-, 3-, 4-, oder 5-Pyrrolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, oder 5-Pyrrolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-Rest oder 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-Rest oder 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-Rest oder 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-Rest unsubstituiert oder mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-Rest oder 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-Rest unsubstituiert oder mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 4-, oder 6-[1.3.5]-Triazinyl-Rest oder 2-, 4-, oder 6-[1.3.5]-Triazinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 6-[1.3.5]-Triazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-Rest oder 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 3-, 4-, oder 5-Isoxazolyl-Rest oder 3-, 4-, oder 5-Isoxazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, oder 5-Isoxazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-Rest oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann; bedeutet,



sowie die Isomeren, insbesondere Tautomere, Diastereomere und Enantiomere, und den pharmazeutisch verträglichen Salzen, insbesondere Säureadditionssalze, davon.

- 5    Gemäß einer weiteren Ausführungsform werden Pyridin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel (1) bereitgestellt, dadurch gekennzeichnet, dass R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X, Z, P, Q, n und m die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen und R<sub>4</sub> für Phenyl steht, welches unsubstituiert oder mit ein bis fünf gleich oder verschiedenen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxygruppen substituiert ist, wobei benachbarte Sauerstoffatome auch  
10 durch (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylgruppen verknüpft sein können.

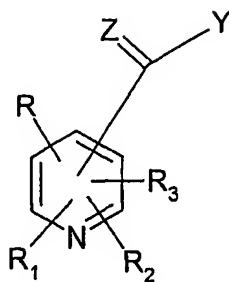
- Gemäß einer weiteren Ausführungsform werden Pyridin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel (1) bereitgestellt, dadurch gekennzeichnet, dass R<sub>4</sub> die vorstehend genannten Bedeutungen, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> jeweils für ein Wasserstoffatom  
15 stehen, Z für ein Sauerstoffatom und X für ein Stickstoffatom, P und Q jeweils für zwei Wasserstoffatome (also -CH<sub>2</sub>-) stehen, m Null ist und n für die ganze Zahl 2 steht.

- Gemäß einer weiteren Ausführungsform werden Pyridin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel (1) bereitgestellt, dadurch gekennzeichnet, dass R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X, Z, P, Q, n und m die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen und R<sub>4</sub> für  
20 3,5-Dimethoxyphenyl steht.

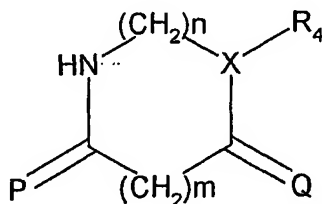
- Gemäß einer weiteren Ausführungsform werden Pyridin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel (1) bereitgestellt, dadurch gekennzeichnet, dass R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> jeweils für ein Wasserstoffatom, Z für ein Sauerstoffatom, X für ein Stickstoffatom, P und Q jeweils für zwei Wasserstoffatome (also -CH<sub>2</sub>-) stehen, m Null ist, n für die  
25 ganze Zahl 2 steht und R<sub>4</sub> für einen 3,5-Dimethoxyphenyl-Rest steht.

- 30    Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung von Pyridin-Derivaten nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass eine Pyridincarbonsäure der allgemeinen Formel (2)

17

**Formel 2**

5 worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen, Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet und Y für eine Abgangsgruppe wie Halogen, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy vorzugsweise Methoxy und Ethoxy, -O-Tosyl, -O-Mesyl oder Imidazolyl steht, mit einem Amin der allgemeinen Formel (3),

**Formel 3**

10

worin R<sub>4</sub>, X, P, Q, m und n die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen, gegebenenfalls unter Verwendung von Verdünnungs- und Hilfsmitteln unter Bildung des gewünschten Pyridin-Derivates umgesetzt wird.

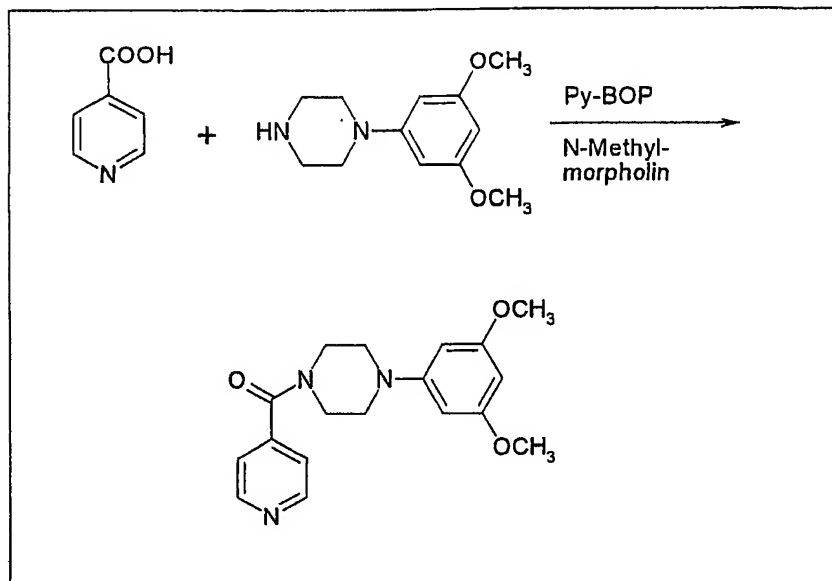
15

**Syntheseweg:**

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 sind gemäß dem folgenden Schema 1 erhältlich:

20

## Schema 1



5

Die Ausgangsverbindungen (2) und (3) sind entweder im Handel erhältlich oder können nach an sich bekannten Verfahrensweisen hergestellt werden. Die Edukte (2) und (3) stellen wertvolle Zwischenverbindungen für die Herstellung der erfindungsgemäßen Pyridin-Derivate der Formel (1) dar.

10

Die gegebenenfalls zu verwendenden Lösungs- und Hilfsmittel und anzuwendenden Reaktionsparameter wie Reaktionstemperatur und -dauer sind literaturbekannt oder dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig.

15 Die erfindungsgemäßen Pyridin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel (1) sind als Arzneimittel, insbesondere als Antitumormittel, zur Behandlung von Säugetieren, insbesondere dem Menschen, aber auch für Haustiere wie Pferde, Kühe, Hunde, Katzen, Hasen, Schafe, Geflügel und dergleichen geeignet.

20 Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Bekämpfung von Tumoren in Säugetieren, insbesondere beim Menschen bereit gestellt, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass mindestens ein Pyridin-Derivat gemäß der

- allgemeinen Formel (1) einem Säugetier in einer für die Tumorbehandlung wirksamen Menge verabreicht wird. Die für die Behandlung zu verabreichende therapeutisch effektive Dosis des jeweiligen erfindungsgemäßen Pyridin-Derivates richtet sich u.a. nach der Art und dem Stadium der Tumorerkrankung, dem Alter und
- 5 Geschlecht des Patienten, der Art der Verabreichung und der Dauer der Behandlung. Die Verabreichung kann oral, rectal, buccal (z.B. sublingual), parenteral (z.B. subkutan, intramuskulär, intradermal oder intravenös), topisch oder transdermal erfolgen.
- 10 Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung werden Arzneimittel zur Tumorbehandlung bereitgestellt, welche dadurch gekennzeichnet sind, dass sie als wirksamen Bestandteil mindestens ein Pyridin-Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon, gegebenenfalls
- 15 zusammen mit üblichen pharmazeutisch verträglichen Hilfs-, Zusatz- und Trägersstoffen enthalten. Es kann sich dabei um festen, halbfeste, flüssige oder Aerosol-Zubereitungen handeln.-Geeignete feste Zubereitungen sind beispielsweise Kapseln, Pulver, Granulate, Tabletten. Geeignete halbfeste Zubereitungen sind beispielsweise Salben, cremes, Gele, Pasten, Suspensionen, Öl-in-Wasser- und Wasser-in-Öl-Emulsionen. Geeignete flüssige Zubereitungen sind beispielsweise
- 20 sterile wäßrige Zubereitungen für die parenterale Verabreichung, die isoton mit dem Blut des Patienten sind.

Die Erfindung soll anhand des nachfolgenden Beispiels näher erläutert werden, ohne darauf beschränkt zu sein.

25

### **Ausführungsbeispiel**

#### **1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-(4-pyridyl-carbonyl) piperazin**

- 30 5 g (45,8 mMol) Pyridin-4-carbonsäure suspendierte man unter Rühren in 150 ml DMF. Unter weiterem Rühren wurden zu diesem Gemisch 6,93 g (68,5 mMol) N-Methylmorpholin gegeben, sodann eine Lösung von 35,6 g (68,5 mMol) Py-BOP (1-Benzotriazolyl-tripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat) und 10,18 g (45,8 mMol)

1-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-piperazin in 60 ml DMF. Man rührte 24 Std. bei Raumtemperatur, destillierte das DMF im Vakuum ab und reinigte den Rückstand über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60, Fa. Merck AG, Darmstadt) unter Anwendung des Elutionsmittels Dichlormethan/Methanol/25-proz. Ammoniak (90:10:1 V/V/V).

5

Ausbeute: 12,34 g (82,3% d.Th.)

Fp.: 94-96°C

10

### **1. Anti-proliferative Wirkung an verschiedenen Tumor Zelllinien**

Die Substanz D-43411 wurde in einem Proliferationstest an etablierten Tumorzelllinien auf ihre anti-proliferative Aktivität hin untersucht. Der verwendete Test bestimmt die zelluläre Dehydrogenase Aktivität und ermöglicht eine Bestimmung der Zellvitalität und indirekt der Zellzahl. Bei den verwendeten Zelllinien handelt es sich um die humane Cervixkarzinom Zelllinie KB / HeLa (ATCC CCL17), die murine lymphozytäre Leukämie L1210 (ATCC CCL-219), die humane Brustadenokarzinomlinie MCF7 (ATCC HTB22) und die ovariale Adenokarzinomlinie SKOV-3 (ATCC HTB77). Es handelt sich hierbei um sehr gut charakterisierte, etablierte Zelllinien, die von ATCC erhalten und in Kultur genommen wurden.

20

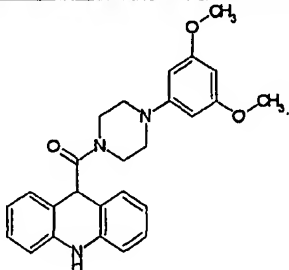
Die in Tab. 1 gezeigten Ergebnisse belegen eine sehr potente anti-proliferative Wirkung von

25

D-43411 an den Zelllinien SKOV-3, L-1210 und HeLa/KB. Aufgrund der Besonderheit des langsamen Wachstums der MCF7 Linie ist die Wirkung von D-43411 im Versuchszeitraum von 48h nur gering (18% Hemmung bei 3.16 µg/ml; daher Angabe >3.16).

30

**Tab. 1** Zytotoxizität an TumorZelllinien in-vitro  
(Werte bestimmt aus 5 Substanzkonzentrationen)

D-Nummer	Struktur	XTT - Assay IC <sub>50</sub> [µg/ml]				
		MG	SKOV-3	L1210	KB/HeLa	MCF7
D-43411		429	<0.0003	<0.0003	<0.0003	>3.16

5

## 2. Methode

10

### XTT-Test auf zelluläre Dehydrogenase-Aktivität

Die adherent wachsenden TumorZelllinien HeLa/KB, SKOV-3 und MCF7 sowie die in  
 15 Suspension wachsende L1210 LeukämieLinie wurden unter Standardbedingungen im  
 Begasungsbrutschrank bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> und 95% Luftfeuchtigkeit kultiviert. Am  
 Versuchstag 1 werden die adherenten Zellen mit Trypsin / EDTA abgelöst und durch  
 Zentrifugation pelletiert. Nachfolgend wird das Zellpellet im RPMI Kulturmedium in der  
 entsprechenden Zellzahl resuspendiert und in eine 96-well Mikrotiterplatte umgesetzt.  
 20 Die Platten werden dann über Nacht im Begasungsbrutschrank kultiviert. Die  
 Testsubstanzen werden als Stammlösungen in DMSO angesetzt und am  
 Versuchstag 2 mit Kulturmedium in den entsprechenden Konzentrationen verdünnt.

Die Substanzen in Kulturmedium werden dann zu den Zellen gegeben und für 45h im Begasungsbrutschrank inkubiert. Als Kontrolle dienen Zellen, die nicht mit Testsubstanz behandelt werden.

- 5 Für das XTT-Assay werden 1mg/ml XTT (Natrium 3'-[1-(phenylaminocarbonyl)-3,4-tetrazolium]-bis(4-methoxy-6-nitro)benzensulfonsäure) in RPMI-1640 Medium ohne Phenolrot gelöst. Zusätzlich wird eine 0,383 mg/ml PMS (N-Methyl Dibenzopyrazine Methylsulfat) Lösung in Phosphat-gepufferter Salzlösung (PBS) hergestellt. Am Versuchstag 4 wird auf die Zellplatten, die inzwischen 45 h mit den Testsubstanzen  
10 inkubiert wurden, 75µl/well XTT-PMS-Mischung pipettiert. Dazu wird kurz vor Gebrauch die XTT-Lösung mit der PMS-Lösung im Verhältnis 50:1 (Vol:Vol) gemischt. Anschließend werden die Zellplatten im Begasungsbrutschrank für weitere 3h inkubiert und im Photometer die optische Dichte ( $OD_{490nm}$ ) bestimmt.

- Mittels der bestimmten  $OD_{490nm}$  wird die prozentuale Hemmung relativ zur Kontrolle  
15 berechnet. Die anti-proliferative Wirkung wird mittels einer Regressionsanalyse abgeschätzt.

#### Beispiel I

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

20 Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
25 (5) Magnesiumstearat	2,0 mg
Summe:	215,0 mg

#### Herstellung:

- (1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert.  
30 Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt.

**Beispiel II****Kapsel mit 50 mg Wirkstoff****Zusammensetzung:**

	(1) Wirkstoff	50,0 mg
5	(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
	(3) Milchezucker pulverisiert	50,0 mg
	(4) Magnesiumstearat	2,0 mg
	Summe:	160,0 mg

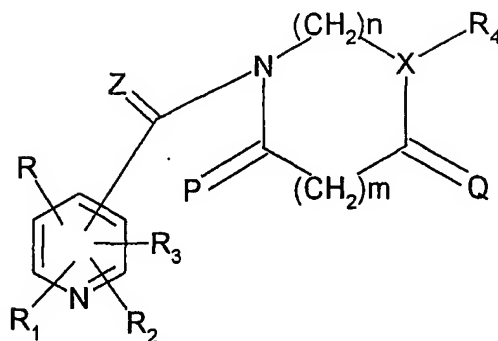
**10 Herstellung:**

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.



## Patentansprüche

### 1. Pyridin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel 1



**Formel 1**

5

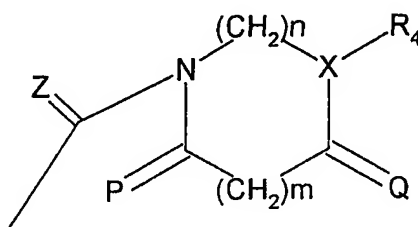
worin

- R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> wahlweise an den Pyridin-Kohlenstoffatomen C<sub>2</sub> bis C<sub>6</sub> gebunden sein
- 10 können, gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylcarbonyl, vorzugsweise Acetyl, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, Halogen, Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, vorzugsweise Benzyloxy oder Phenyl-
- 15 ethyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy-carbonyl-amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy-carbonyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, vorzugsweise die Trifluormethylgruppe,
- 20 Carboxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy-carbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, vorzugsweise Allyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, vorzugsweise Ethinyl oder Propargyl, geradkettiges oder verzweigtes Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, vorzugsweise Cyanomethyl, Aryl, wobei der Arylrest unsubstituiert oder ein-oder mehrfach gleich oder verschieden mit Halogen, geradkettigem
- 25 oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Carboxy,

geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, vorzugsweise tert.-Butoxycarbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann, bedeuten, wobei zusätzlich R und R<sub>1</sub> und/oder R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> einen kondensierten aromatischen 6-Ring mit dem Pyridin-Ring unter Bildung eines Chinolin- oder Acridinrings bilden können, der seinerseits wiederum mit den Resten R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> mit den vorstehend genannten Bedeutungen an beliebiger C-Atom-Ringposition substituiert sein kann;

Z Sauerstoff oder Schwefel ist, wobei der am Pyridin-Heterocyclus substituierte Rest

15



an den C-Atomen C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> des Pyridin-Ringgerüsts gebunden sein kann;

20 P, Q unabhängig voneinander für Sauerstoff oder jeweils für zwei Wasserstoffatome (also -CH<sub>2</sub>-) stehen;

X Stickstoff oder C-R<sub>5</sub> ist, wobei R<sub>5</sub> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht

25 n, m unabhängig voneinander eine ganze Zahl zwischen 0-3 bedeuten, mit der Maßgabe, dass im Falle n=0 X eine CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>-Gruppe, wobei R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen, bedeutet und an dem der C=Z-Gruppe benachbarten Stickstoff-Atom ein Wasserstoff-Atom oder eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylgruppe substituiert ist,

5 R<sub>4</sub> einen geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-Alkyl-Rest, welcher gesättigt oder mit ein bis drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und welcher unsubstituiert oder wahlweise an dem gleichen oder verschiedenen C-Atomen mit ein, zwei oder mehreren Aryl, Heteroaryl, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylamino oder Di- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann; einen (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-Rest, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest oder einen ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe N, O und S enthaltenden (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl- oder (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl- oder (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituierten geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, wobei benachbarte Sauerstoffatome auch durch (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylen-Gruppen, vorzugsweise eine Methylen-Gruppe verknüpft sein können, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Aryl, das seinerseits unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylamino, Di- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert ist, substituiert sein kann;

30 sowie deren Struktur- und Stereoisomeren, insbesondere Tautomere, Diastereomere und Enantiomere, und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, insbesondere Säureadditionssalze.

2. Pyridin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, P, Q, X, Z, n und m die in Anspruch 1  
5 genannten Bedeutungen besitzen und

R<sub>4</sub> einen geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-Alkyl-Rest, welcher gesättigt oder mit ein bis drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und welcher unsubstituiert oder wahlweise an dem gleichen oder  
10 verschiedenen C-Atomen mit ein, zwei oder mehreren Aryl, Heteroaryl, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylamino oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann;

einen Phenylring oder einen Naphthylring, die unsubstituiert oder ein- oder  
15 mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituierten geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, Hydroxy,  
20 geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Aryl, das seinerseits unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl,  
25 mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert ist, substituiert sein können,

30 einen 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl-Rest oder 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl-Rest unsubstituiert

oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridazinyl-Rest oder 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridazinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 5-, oder 6-Pyrazinyl-Rest oder 2-, 3-, 5-, oder 6-Pyrazinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 5-, oder 6-Pyrazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Cinnolinyl-Rest oder 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Cinnolinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Cinnolinyl-

Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinazolinyl-Rest oder 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinazolinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinazolinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinoxaliny-Rest 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinoxaliny-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinoxaliny-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Phthalazinyl-Rest oder 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Phthalazinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-

Phthalazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-Rest oder 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, besonders bevorzugt 2-Methyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl- oder 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

30

einen 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Purinyll-Rest oder 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Purinyll-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O)

substituiert sein kann und der 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Purinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-Purinyl-Rest oder 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-Purinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-Purinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyl- oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis achtfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyl- oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit



Wasserstoff, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis achtfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-alkoxy, vorzugsweise Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridyl-Rest, wobei der 2-, 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 4-, oder 5-Thienyl-Rest oder 2-, 3-, 4-, oder 5-Thienyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 4-, oder 5-Thienyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl,

5 Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

10 einen 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-Rest oder 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

20 einen 3-, 4-, oder 5-Isothiazolyl-Rest oder 3-, 4-, oder 5-Isothiazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, oder 5-Isothiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

30 einen 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl-Rest oder 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder

verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-Rest oder 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-Rest oder 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 2-, 3-, 4-, oder 5-Pyrrolyl-Rest oder 1-, 2-, 3-, 4-, oder 5-Pyrrolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, oder 5-Pyrrolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,

5 Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

10 einen 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-Rest oder 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit 15 Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

20 einen 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-Rest oder 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit 25 Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

30 einen 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-Rest oder 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-Rest unsubstituiert oder mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-

Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

5

einen 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-Rest oder 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-Rest unsubstituiert oder mit

10

Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

15

einen 2-, 4-, oder 6-[1.3.5]-Triazinyl-Rest oder 2-, 4-, oder 6-[1.3.5]-Triazinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 6-[1.3.5]-Triazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit

20

Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

25

einen 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-Rest oder 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-

30

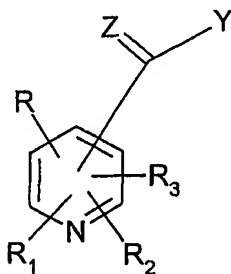
Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

5 einen 3-, 4-, oder 5-Isoxazolyl-Rest oder 3-, 4-, oder 5-Isoxazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, oder 5-Isoxazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen,  
10 Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

15 einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-Rest oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl--(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-Rest  
20 unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl,  
25 oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann; bedeutet.

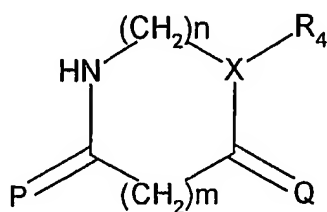
3. Pyridin-Derivate nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, P, Q, X, Z, n und m die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen und R<sub>4</sub> für Phenyl steht, welches unsubstituiert oder mit ein bis fünf gleich oder  
30 verschiedenen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxygruppen substituiert ist, wobei benachbarte Sauerstoffatome auch durch (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylen-Gruppen verknüpft sein können.

4. Pyridin-Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, P, Q, X, Z, n und m die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen und R<sub>4</sub> für 3,5-Dimethoxyphenyl steht.
5. Pyridin-Derivate nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R<sub>4</sub> die vorstehend genannten Bedeutungen besitzt, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> jeweils für ein Wasserstoffatom stehen, Z für ein Sauerstoffatom und X für ein Stickstoffatom, P und Q jeweils für zwei Wasserstoffatome (also –CH<sub>2</sub>–) stehen, m gleich Null ist und n für die ganze Zahl 2 steht.
6. Pyridin-Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> jeweils für ein Wasserstoffatom, Z für ein Sauerstoffatom, X für ein Stickstoffatom, P und Q jeweils für zwei Wasserstoffatome (also –CH<sub>2</sub>–) stehen, m gleich Null ist, n für die ganze Zahl 2 steht und R<sub>4</sub> für einen 3,5-Dimethoxyphenyl-Rest steht.
7. Pyridin-Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung als Arzneimittel.
8. Verwendung der Pyridin-Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren in Säugetieren.
9. Verfahren zur Herstellung von Pyridin-Derivaten nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass eine Pyridincarbonsäure der allgemeinen Formel (2)



Formel 2

worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen, Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet und Y für eine Abgangsgruppe wie Halogen, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy vorzugsweise Methoxy und Ethoxy, -O-Tosyl, -O-Mesyl oder Imidazolyl steht, mit einem Amin der allgemeinen Formel (3),



Formel 3

worin R<sub>4</sub>, X, P, Q, m und n die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen, gegebenenfalls unter Verwendung von Verdünnungs- und Hilfsmitteln unter Bildung des gewünschten Pyridin-Derivates umgesetzt wird.

10. Verfahren zur Behandlung von Tumoren in Säugetieren, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Pyridin-Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 6 dem Säugetier in einer für die Tumorbehandlung wirksamen Dosis verabreicht wird.

11. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, dass es als wirksamen Bestandteil mindestens ein Pyridin-Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 6 gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutisch verträglichen Hilfs-, Zusatz- und Trägersstoffen enthält.



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
31. Januar 2002 (31.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/008190 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 213/81**,  
A61K 31/496

Maintal (DE). **NICKEL, Bernd**; Alleestrasse 35, 64367  
Mühltal (DE). **STORCH, Anita**; Am Steinberg 54, 63128  
Dietzenbach (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/08262

(22) Internationales Anmeldedatum:  
18. Juli 2001 (18.07.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BG, BR, BY, CN,  
CO, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ,  
LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR,  
UA, UZ, YU, ZA.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): eurasisches Patent (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE, TR).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 35 908.6 21. Juli 2000 (21.07.2000) DE

Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht

(71) Anmelder: ZENTARIS AG [DE/DE]; Weismüllerstrasse  
45, 60314 Frankfurt (DE).

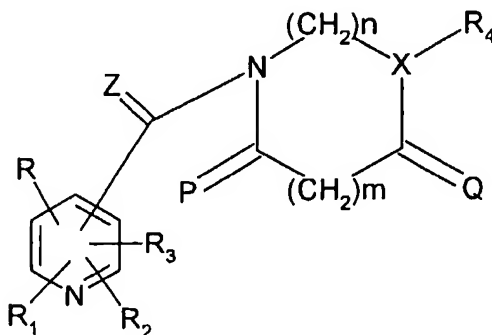
(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 1. August 2002

(72) Erfinder: **EMIG, Peter**; Ludwig-Erhard-Strasse 22,  
63486 Bruchköbel (DE). **GÜNTHER, Eckhard**; Wingert-  
strasse 176, 63477 Maintal (DE). **SCHMIDT, Jürgen**;  
Am Roggersberg 20, 88690 Uhltingen-Mühlhofen (DE).  
**KUTSCHER, Bernhard**; Stresemann Strasse 9, 63477

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL HETEROARYL DERIVATIVES AND USE THEREOF AS ANTI-TUMOUR AGENTS

(54) Bezeichnung: NEUE HETEROARYL-DERIVATE UND DEREN VERWENDUNG ALS ANTTUMORMITTEL



(1)

(57) Abstract: The invention relates to  
novel pyridine derivatives of general formula  
(1), the production and use thereof as  
medicaments, in particular for the treatment  
of tumours.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung  
betrifft neue Pyridin-Derivate der allge-  
meinen Formel (1), deren Herstellung und  
Verwendung als Arzneimittel, insbesondere  
zur Behandlung von Tumoren.

WO 02/008190 A3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l lonal Application No

PCT/EP 01/08262

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/81 A61K31/496

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 318 235 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., JAPAN) 31 May 1989 (1989-05-31) page 9, line 13-15; examples 8,15 ---	1,2,5,7, 9,11
X	EP 0 040 793 A (JAPAN) 2 December 1981 (1981-12-02) page 1, line 1-5; example 140 --- -/--	1,2,5,7, 9,11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 December 2001

Date of mailing of the international search report

18/01/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Von Daacke, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int: International Application No

PCT/EP 01/08262

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 84, no. 25, 21 June 1976 (1976-06-21) Columbus, Ohio, US; abstract no. 180288, IRIKURA, TSUTOMU: "1-(3-Phenylpropyl)-4-pyridinecarbonyl-piperazine derivatives" XP002185954 RN 59214-29-8, 59214-32-3, 59214-33-4, 59214-34-5, 59214-35-6, 59214-36-7, 59214-37-8, 59214-38-9, 59214-39-0, 59214-40-3, 59214-41-4 und 59214-95-7 abstract & JP 50 151886 A (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 6 December 1975 (1975-12-06) ---	1,2,5,7, 9,11
X	DE 28 28 888 A (E. GY. T. GYOGYSZERVEGESZETI GYAR, HUNG.) 18 January 1979 (1979-01-18) page 3, line 5-7; claim 1; examples 1-3 ---	1,2,5,7, 9,11
X	DE 22 15 545 A (E. GY. T. GYOGYSZERVEGESZETI GYAR) 12 October 1972 (1972-10-12) the whole document ---	1,2,5,7, 9,11
X	WO 99 43682 A (NEUROGEN CORPORATION, USA) 2 September 1999 (1999-09-02) page 1, line 9,10; claim 14; example 9J ---	1,2,5,7, 11
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 134, Columbus, Ohio, US; abstract no. 207791, KANOUJIA, R. M. ET AL: "Synthesis and class III type antiarrhythmic activity of 4-aryl (and aryl)-1-alkylpiperazines" XP002185955 RN 329003-95-4 abstract & BIOORG. MED. CHEM. LETT. (2000), 10(24), 2819-2823 , --- -/--	1,2,5,7, 11

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/EP 01/08262

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, Columbus, Ohio, US; abstract no. 142076, TRUBITSYNA, T. K. ET AL: "Comparative anorexic activity and other pharmacological properties of quipazine and its N-acyl derivatives" XP002185956 RN 101153-54-2 abstract & FARMAKOL. TOKSIKOL. (MOSCOW) (1986), 49(1), 44-9 , ---	1,2,5,7, 11
X	WO 96 28427 A (BERLEX LABORATORIES, INC., USA) 19 September 1996 (1996-09-19) Preparation 3, Seite 36 page 1, line 8-11 ---	1,2,7,9, 11
X	EP 1 006 110 A (ESTEVE LABOR DR) 7 June 2000 (2000-06-07) claims 12,16; examples 64-67,70-73,102,105 ---	1,2,7,9, 11
P,X	WO 01 44201 A (SCHERING CORPORATION, USA) 21 June 2001 (2001-06-21) claim 12; examples 24C,D,E ---	1,2,7,9, 11
P,X	WO 00 76521 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 21 December 2000 (2000-12-21) page 1, line 5,6; tables 2-4,7,8 ---	1,2,7,9, 11
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 95, Columbus, Ohio, US; abstract no. 42145, BENASSI, ROIS ET AL: "Proton dynamic nuclear magnetic resonance study of hindered internal rotation in N-aroyl- and N-thioaroyl-N'-piperonylpiperazines" XP002185957 RN 78031-41-1 und 78031-46-6 abstract & ORG. MAGN. RESON. (1981), 15(1), 25-8 , ---	1,2,5,9
X	DE 22 40 665 A (CHEMISCHE WERKE ALBERT A.-G., GER.) 7 March 1974 (1974-03-07) claim 1; examples 45-47,54-59 ---	1,2,5,9
	---	
	-/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int lional Application No

PCT/EP 01/08262

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 68, Columbus, Ohio, US; abstract no. 59531, BINIECKI, STANISLAW ET AL: "Synthesis of 1,4-bis(pyridylcarbonyl)piperazines" XP002185958 RN 17433-17-9 und 17433-18-0 abstract & ACTA POL. PHARM. (1967), 24(3), 225-9 ,	1,2,5,9
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 94, Columbus, Ohio, US; abstract no. 192275, BUDAI, ZOLTAN ET AL: "A novel synthesis of pyridinecarboxylic acid piperazides" XP002185959 RN 77626-39-2,39640-06-7 und 110-17-8 abstract & ACTA CHIM. ACAD. SCI. HUNG. (1980), 105(4), 241-6 ,	1,2,5
Y	--- WO 96 21648 A (SAMJIN PHARMACEUTICAL CO LTD ;CHO EUI HWAN (KR); CHUNG SUN GAN (KR) 18 July 1996 (1996-07-18) the whole document	1-11
Y	--- WO 98 00402 A (CHUNG SUN GAN ;LEE YOUNG HEE (KR); CHO EUI HWAN (KR); JOO JEONG HO) 8 January 1998 (1998-01-08) the whole document	1-11
Y	--- WO 95 00497 A (MERCK & CO INC ;GRAHAM SAMUEL L (US); WILLIAMS THERESA M (US)) 5 January 1995 (1995-01-05) claims 1-24; examples 15,19	1-11
Y	--- EP 0 350 448 A (CIBA GEIGY AG) 10 January 1990 (1990-01-10) the whole document	1-11
P,A	--- WO 00 52001 A (CHUNG SUN GAN ;LEE YOUNG HEE (KR); CHO EUI HWAN (KR); JOO JEONG HO) 8 September 2000 (2000-09-08) the whole document -----	1-11

## ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

Continuation of box I.2

Claims No: 1-5, 7-11

The preliminary phase of the search over the scope of patent claims 1-5 resulted in a very large number of documents prejudicial to the novelty thereof. The number is so large as to make it impossible to determine for what in the totality of the patent claims protection may be sought (PCT Article 6). For these reasons a meaningful search over the whole scope of the patent claims appears impossible to conduct. The search was thus restricted to compounds of formula 1 in claim 1, in which the pyridine ring can be substituted by R-R3, but cannot be condensed to give a quinoline or acridine ring, the substituent (C=Z)-N- containing the heterocyclic ring is linked in the 4-position and the heterocyclic ring is exclusively piperazine, substituted in the 4-position by R4.

The applicant is reminded that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/08262

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0318235	A	31-05-1989	EP 0318235 A2	31-05-1989
			JP 1230570 A	14-09-1989
			US 4937246 A	26-06-1990
EP 0040793	A	02-12-1981	JP 56164172 A	17-12-1981
			JP 57007471 A	14-01-1982
			JP 57014580 A	25-01-1982
			JP 57028067 A	15-02-1982
			JP 57028068 A	15-02-1982
			JP 57031670 A	20-02-1982
			JP 57035573 A	26-02-1982
			AU 547554 B2	24-10-1985
			AU 7062581 A	19-11-1981
			CA 1161036 A1	24-01-1984
			DE 3172006 D1	03-10-1985
			EP 0040793 A1	02-12-1981
			US 4405623 A	20-09-1983
JP 50151886	A	06-12-1975	NONE	
DE 2828888	A	18-01-1979	HU 175075 B	28-05-1980
			AT 365172 B	28-12-1981
			AT 453178 A	15-05-1981
			CA 1103252 A1	16-06-1981
			CH 634572 A5	15-02-1983
			CS 199212 B2	31-07-1980
			DD 136136 A5	20-06-1979
			DE 2828888 A1	18-01-1979
			DK 285178 A ,B,	31-12-1978
			FI 782031 A ,B,	31-12-1978
			GB 2001062 A ,B	24-01-1979
			JP 1381927 C	09-06-1987
			JP 54014985 A	03-02-1979
			JP 61052826 B	14-11-1986
			PL 208009 A1	07-05-1979
			SE 429042 B	08-08-1983
			SE 7807383 A	31-12-1978
			SU 715023 A3	05-02-1980
			YU 149978 A1	31-10-1982
DE 2215545	A	12-10-1972	HU 162396 B	28-02-1973
			AT 316549 B	15-06-1974
			AU 464287 B	05-08-1975
			AU 4051572 A	07-03-1974
			BE 781494 A1	17-07-1972
			CA 1024147 A1	10-01-1978
			CH 574438 A5	15-04-1976
			CS 166043 B2	29-01-1976
			DE 2215545 A1	12-10-1972
			DK 143500 B	31-08-1981
			ES 401342 A1	16-02-1975
			FI 54709 B	31-10-1978
			FR 2132136 A5	17-11-1972
			GB 1378964 A	02-01-1975
			IL 39058 A	28-07-1975
			JP 51044957 B	01-12-1976
			NL 7204296 A ,B,	03-10-1972
			SE 396219 B	12-09-1977

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/08262

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2215545	A	SU 512712 A3 YU 84872 A ,B ZA 7201972 A	30-04-1976 31-12-1979 31-01-1973
WO 9943682	A 02-09-1999	AU 2793199 A WO 9943682 A1 US 6166203 A	15-09-1999 02-09-1999 26-12-2000
WO 9628427	A 19-09-1996	US 5691364 A AU 707323 B2 AU 5299496 A CA 2214685 A1 EP 0813525 A1 WO 9628427 A1 US 6306884 B1 US 6034103 A US 5883100 A US 5877181 A US 5889005 A JP 2000515846 T	25-11-1997 08-07-1999 02-10-1996 19-09-1996 29-12-1997 19-09-1996 23-10-2001 07-03-2000 16-03-1999 02-03-1999 30-03-1999 28-11-2000
EP 1006110	A 07-06-2000	ES 2125206 A1 AU 8340398 A BG 104100 A BR 9810772 A EE 200000037 A EP 1006110 A1 HU 0002517 A2 JP 2001510831 T LV 12457 A NO 20000294 A PL 338143 A1 SI 20269 A SK 722000 A3 CN 1268124 T WO 9905121 A1 LT 2000004 A ,B LV 12457 B ZA 9806437 A	16-02-1999 16-02-1999 31-05-2001 15-08-2000 16-10-2000 07-06-2000 28-06-2001 07-08-2001 20-04-2000 17-03-2000 25-09-2000 31-12-2000 14-08-2000 27-09-2000 04-02-1999 25-07-2000 20-07-2000 07-04-1999
WO 0144201	A 21-06-2001	AU 2261401 A WO 0144201 A1	25-06-2001 21-06-2001
WO 0076521	A 21-12-2000	AU 5044500 A CN 1320037 T EP 1105135 A1 NO 20010743 A WO 0076521 A1	02-01-2001 31-10-2001 13-06-2001 05-04-2001 21-12-2000
DE 2240665	A 07-03-1974	DE 2157424 A1 DE 2240665 A1 AT 336625 B AT 469674 A AT 327207 B AT 469774 A AT 336626 B AT 327203 B AT 981272 A	24-05-1973 07-03-1974 10-05-1977 15-09-1976 26-01-1976 15-04-1975 10-05-1977 26-01-1976 15-04-1975



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/08262

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2240665	A	BE 791501 A1	17-05-1973
		CA 1025866 A1	07-02-1978
		CH 613202 A5	14-09-1979
		CH 612430 A5	31-07-1979
		CH 592080 A5	14-10-1977
		CH 590265 A5	29-07-1977
		ES 408565 A1	01-11-1975
		FR 2160611 A1	29-06-1973
		GB 1407854 A	24-09-1975
		JP 1004705 C	30-06-1980
		JP 52053871 A	30-04-1977
		JP 54040555 B	04-12-1979
		JP 52053872 A	30-04-1977
		JP 55019219 B	24-05-1980
		JP 52053873 A	30-04-1977
		JP 57060350 B	18-12-1982
		JP 1032329 C	29-01-1981
		JP 48061484 A	28-08-1973
		JP 55023831 B	25-06-1980
		NL 7215416 A ,B,	22-05-1973
		SE 408423 B	11-06-1979
		US 4374990 A	22-02-1983
		US 4115569 A	19-09-1978
		AT 923274 A	15-09-1976
WO 9621648	A	18-07-1996	
		KR 162710 B1	01-12-1998
		AU 699619 B2	10-12-1998
		AU 4400796 A	31-07-1996
		BG 100704 A	30-09-1997
		BR 9605309 A	14-10-1997
		CA 2184919 A1	18-07-1996
		CN 1145620 A	19-03-1997
		CZ 9602960 A3	12-02-1997
		EP 0749425 A1	27-12-1996
		FI 963566 A	10-09-1996
		HU 9602489 A2	28-08-1997
		JP 2978967 B2	15-11-1999
		JP 9511764 T	25-11-1997
		WO 9621648 A1	18-07-1996
		NO 963792 A	11-11-1996
		NZ 298499 A	26-01-1998
		PL 316613 A1	20-01-1997
		RO 115159 B	30-11-1999
		SK 88996 A3	07-05-1997
		US 5780472 A	14-07-1998
		BG 61875 B1	31-08-1998
		RU 2126001 C1	10-02-1999
		ZA 9600517 A	11-07-1996
WO 9800402	A	08-01-1998	
		KR 204320 B1	15-06-1999
		KR 204319 B1	15-06-1999
		KR 204318 B1	15-06-1999
		KR 197111 B1	15-06-1999
		AU 713171 B2	25-11-1999
		AU 3464297 A	21-01-1998
		BG 102286 A	31-08-1999
		BR 9706540 A	20-07-1999
		CA 2230960 A1	08-01-1998

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/08262

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9800402 A		CN 1196724 A	21-10-1998
		CZ 9800593 A3	15-07-1998
		EP 0850222 A1	01-07-1998
		JP 3032303 B2	17-04-2000
		JP 11501680 T	09-02-1999
		WO 9800402 A1	08-01-1998
		NO 980856 A	27-04-1998
		NZ 329847 A	28-01-1999
		PL 325341 A1	20-07-1998
		RU 2146254 C1	10-03-2000
		SK 27598 A3	04-11-1998
		TR 9800371 T1	22-06-1998
		US 6028195 A	22-02-2000
WO 9500497 A	05-01-1995	AU 675145 B2	23-01-1997
		AU 7041294 A	17-01-1995
		CA 2165176 A1	05-01-1995
		EP 0703905 A1	03-04-1996
		JP 9500109 T	07-01-1997
		WO 9500497 A1	05-01-1995
		US 5736539 A	07-04-1998
		ZA 9404326 A	14-12-1995
EP 0350448 A	10-01-1990	AU 622188 B2	02-04-1992
		AU 3717489 A	11-01-1990
		DD 284004 A5	31-10-1990
		DK 336089 A	08-01-1990
		EP 0350448 A1	10-01-1990
		FI 893266 A	08-01-1990
		HU 50778 A2	28-03-1990
		JP 2076843 A	16-03-1990
		MX 16687 A	31-01-1994
		NO 892810 A	08-01-1990
		NZ 229841 A	27-11-1990
		PT 91068 A ,B	08-02-1990
		US 4968804 A	06-11-1990
		US 5064832 A	12-11-1991
		ZA 8905141 A	28-02-1990
WO 0052001 A	08-09-2000	AU 2946100 A	21-09-2000
		CN 1296477 T	23-05-2001
		EP 1075469 A1	14-02-2001
		WO 0052001 A1	08-09-2000

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/08262

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
 IPK 7 C07D213/81 A61K31/496

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 318 235 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., JAPAN) 31. Mai 1989 (1989-05-31) Seite 9, Zeile 13-15; Beispiele 8,15 ---	1,2,5,7, 9,11
X	EP 0 040 793 A (JAPAN) 2. Dezember 1981 (1981-12-02) Seite 1, Zeile 1-5; Beispiel 140 --- -/--	1,2,5,7, 9,11

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Dezember 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18/01/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Von Daacke, A

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 84, no. 25, 21. Juni 1976 (1976-06-21) Columbus, Ohio, US; abstract no. 180288, IRIKURA, TSUTOMU: "1-(3-Phenylpropyl)-4-pyridinecarbonyl-pip erazine derivatives" XP002185954 RN 59214-29-8, 59214-32-3, 59214-33-4, 59214-34-5, 59214-35-6, 59214-36- 7, 59214-37-8, 59214-38-9, 59214-39-0, 59214-4 0-3, 59214-41-4 und 59214-95-7 Zusammenfassung & JP 50 151886 A (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 6. Dezember 1975 (1975-12-06) ---	1,2,5,7, 9,11
X	DE 28 28 888 A (E. GY. T. GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR, HUNG.) 18. Januar 1979 (1979-01-18) Seite 3, Zeile 5-7; Anspruch 1; Beispiele 1-3 ---	1,2,5,7, 9,11
X	DE 22 15 545 A (E. GY. T. GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR) 12. Oktober 1972 (1972-10-12) das ganze Dokument ---	1,2,5,7, 9,11
X	WO 99 43682 A (NEUROGEN CORPORATION, USA) 2. September 1999 (1999-09-02) Seite 1, Zeile 9,10; Anspruch 14; Beispiel 9J ---	1,2,5,7, 11
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 134, Columbus, Ohio, US; abstract no. 207791, KANOJIA, R. M. ET AL: "Synthesis and class III type antiarrhythmic activity of 4-aryyl (and aryl)-1-alkylpiperazines" XP002185955 RN 329003-95-4 Zusammenfassung & BIOORG. MED. CHEM. LETT. (2000), 10(24), 2819-2823 , --- -/--	1,2,5,7, 11

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, Columbus, Ohio, US; abstract no. 142076, TRUBITSYNA, T. K. ET AL: "Comparative anorexic activity and other pharmacological properties of quipazine and its N-acyl derivatives" XP002185956 RN 101153-54-2 Zusammenfassung & FARMAKOL. TOKSIKOL. (MOSCOW) (1986), 49(1), 44-9 , ----	1,2,5,7, 11
X	WO 96 28427 A (BERLEX LABORATORIES, INC., USA) 19. September 1996 (1996-09-19) Preparation 3, Seite 36 Seite 1, Zeile 8-11 ----	1,2,7,9, 11
X	EP 1 006 110 A (ESTEVE LABOR DR) 7. Juni 2000 (2000-06-07) Ansprüche 12,16; Beispiele 64-67,70-73,102,105 ----	1,2,7,9, 11
P,X	WO 01 44201 A (SCHERING CORPORATION, USA) 21. Juni 2001 (2001-06-21) Anspruch 12; Beispiele 24C,D,E ----	1,2,7,9, 11
P,X	WO 00 76521 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 21. Dezember 2000 (2000-12-21) Seite 1, Zeile 5,6; Tabellen 2-4,7,8 ----	1,2,7,9, 11
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 95, Columbus, Ohio, US; abstract no. 42145, BENASSI, ROIS ET AL: "Proton dynamic nuclear magnetic resonance study of hindered internal rotation in N-aroyl- and N-thioaroyl-N'-piperonylpiperazines" XP002185957 RN 78031-41-1 und 78031-46-6 Zusammenfassung & ORG. MAGN. RESON. (1981), 15(1), 25-8 , ----	1,2,5,9
X	DE 22 40 665 A (CHEMISCHE WERKE ALBERT A.-G., GER.) 7. März 1974 (1974-03-07) Anspruch 1; Beispiele 45-47,54-59 ----	1,2,5,9
	----- -/--	

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 68, Columbus, Ohio, US; abstract no. 59531, BINIECKI, STANISLAW ET AL: "Synthesis of 1,4-bis(pyridylcarbonyl)piperazines" XP002185958 RN 17433-17-9 und 17433-18-0 Zusammenfassung & ACTA POL. PHARM. (1967), 24(3), 225-9 ,  ---	1,2,5,9
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 94, Columbus, Ohio, US; abstract no. 192275, BUDAI, ZOLTAN ET AL: "A novel synthesis of pyridinecarboxylic acid piperazides" XP002185959 RN 77626-39-2, 39640-06-7 und 110-17-8 Zusammenfassung & ACTA CHIM. ACAD. SCI. HUNG. (1980), 105(4), 241-6 ,  ---	1,2,5
Y	WO 96 21648 A (SAMJIN PHARMACEUTICAL CO LTD ; CHO EUI HWAN (KR); CHUNG SUN GAN (KR) 18. Juli 1996 (1996-07-18) das ganze Dokument  ---	1-11
Y	WO 98 00402 A (CHUNG SUN GAN ; LEE YOUNG HEE (KR); CHO EUI HWAN (KR); JOO JEONG HO) 8. Januar 1998 (1998-01-08) das ganze Dokument  ---	1-11
Y	WO 95 00497 A (MERCK & CO INC ; GRAHAM SAMUEL L (US); WILLIAMS THERESA M (US)) 5. Januar 1995 (1995-01-05) Ansprüche 1-24; Beispiele 15,19  ---	1-11
Y	EP 0 350 448 A (CIBA GEIGY AG) 10. Januar 1990 (1990-01-10) das ganze Dokument  ---	1-11
P,A	WO 00 52001 A (CHUNG SUN GAN ; LEE YOUNG HEE (KR); CHO EUI HWAN (KR); JOO JEONG HO) 8. September 2000 (2000-09-08) das ganze Dokument  -----	1-11

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-5,7-11

Die Recherche über den Bereich der Patentansprüche 1-5 ergab in ihrer Anfangsphase eine sehr große Zahl neuheitsschädlicher Dokumente. Diese Zahl ist so groß, daß sich unmöglich feststellen lässt, für was in der Gesamtheit der Patentansprüche eventuell nach zu Recht Schutz begehrt werden könnte (Art. 6 PCT). Aus diesen Gründen erscheint eine sinnvolle Recherche über den gesamten Bereich der Patentansprüche unmöglich. Die Recherche wurde daher beschränkt auf Verbindungen der Formel 1 gemäss Anspruch 1, in denen der Pyridinring zwar durch R-R3 substituiert sein kann, jedoch nicht zu einem Chinolin- oder Acridinring ankondensiert sein kann, wobei der den heterocyclischen Ring enthaltende Substituent (C=Z)-N- in 4-Position verknüpft ist und wobei der heterocyclische Ring ausschliesslich Piperazin bedeutet, der in 4-Position durch R4 substituiert ist.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/08262

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0318235	A	31-05-1989	EP 0318235 A2	31-05-1989
			JP 1230570 A	14-09-1989
			US 4937246 A	26-06-1990
EP 0040793	A	02-12-1981	JP 56164172 A	17-12-1981
			JP 57007471 A	14-01-1982
			JP 57014580 A	25-01-1982
			JP 57028067 A	15-02-1982
			JP 57028068 A	15-02-1982
			JP 57031670 A	20-02-1982
			JP 57035573 A	26-02-1982
			AU 547554 B2	24-10-1985
			AU 7062581 A	19-11-1981
			CA 1161036 A1	24-01-1984
			DE 3172006 D1	03-10-1985
			EP 0040793 A1	02-12-1981
			US 4405623 A	20-09-1983
JP 50151886	A	06-12-1975	KEINE	
DE 2828888	A	18-01-1979	HU 175075 B	28-05-1980
			AT 365172 B	28-12-1981
			AT 453178 A	15-05-1981
			CA 1103252 A1	16-06-1981
			CH 634572 A5	15-02-1983
			CS 199212 B2	31-07-1980
			DD 136136 A5	20-06-1979
			DE 2828888 A1	18-01-1979
			DK 285178 A ,B,	31-12-1978
			FI 782031 A ,B,	31-12-1978
			GB 2001062 A ,B	24-01-1979
			JP 1381927 C	09-06-1987
			JP 54014985 A	03-02-1979
			JP 61052826 B	14-11-1986
			PL 208009 A1	07-05-1979
			SE 429042 B	08-08-1983
			SE 7807383 A	31-12-1978
			SU 715023 A3	05-02-1980
			YU 149978 A1	31-10-1982
DE 2215545	A	12-10-1972	HU 162396 B	28-02-1973
			AT 316549 B	15-06-1974
			AU 464287 B	05-08-1975
			AU 4051572 A	07-03-1974
			BE 781494 A1	17-07-1972
			CA 1024147 A1	10-01-1978
			CH 574438 A5	15-04-1976
			CS 166043 B2	29-01-1976
			DE 2215545 A1	12-10-1972
			DK 143500 B	31-08-1981
			ES 401342 A1	16-02-1975
			FI 54709 B	31-10-1978
			FR 2132136 A5	17-11-1972
			GB 1378964 A	02-01-1975
			IL 39058 A	28-07-1975
			JP 51044957 B	01-12-1976
			NL 7204296 A ,B,	03-10-1972
			SE 396219 B	12-09-1977



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/08262

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2215545 A		SU 512712 A3 YU 84872 A ,B ZA 7201972 A	30-04-1976 31-12-1979 31-01-1973
WO 9943682 A	02-09-1999	AU 2793199 A WO 9943682 A1 US 6166203 A	15-09-1999 02-09-1999 26-12-2000
WO 9628427 A	19-09-1996	US 5691364 A AU 707323 B2 AU 5299496 A CA 2214685 A1 EP 0813525 A1 WO 9628427 A1 US 6306884 B1 US 6034103 A US 5883100 A US 5877181 A US 5889005 A JP 2000515846 T	25-11-1997 08-07-1999 02-10-1996 19-09-1996 29-12-1997 19-09-1996 23-10-2001 07-03-2000 16-03-1999 02-03-1999 30-03-1999 28-11-2000
EP 1006110 A	07-06-2000	ES 2125206 A1 AU 8340398 A BG 104100 A BR 9810772 A EE 200000037 A EP 1006110 A1 HU 0002517 A2 JP 2001510831 T LV 12457 A NO 20000294 A PL 338143 A1 SI 20269 A SK 722000 A3 CN 1268124 T WO 9905121 A1 LT 2000004 A ,B LV 12457 B ZA 9806437 A	16-02-1999 16-02-1999 31-05-2001 15-08-2000 16-10-2000 07-06-2000 28-06-2001 07-08-2001 20-04-2000 17-03-2000 25-09-2000 31-12-2000 14-08-2000 27-09-2000 04-02-1999 25-07-2000 20-07-2000 07-04-1999
WO 0144201 A	21-06-2001	AU 2261401 A WO 0144201 A1	25-06-2001 21-06-2001
WO 0076521 A	21-12-2000	AU 5044500 A CN 1320037 T EP 1105135 A1 NO 20010743 A WO 0076521 A1	02-01-2001 31-10-2001 13-06-2001 05-04-2001 21-12-2000
DE 2240665 A	07-03-1974	DE 2157424 A1 DE 2240665 A1 AT 336625 B AT 469674 A AT 327207 B AT 469774 A AT 336626 B AT 327203 B AT 981272 A	24-05-1973 07-03-1974 10-05-1977 15-09-1976 26-01-1976 15-04-1975 10-05-1977 26-01-1976 15-04-1975

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/08262

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2240665 A		BE 791501 A1	17-05-1973
		CA 1025866 A1	07-02-1978
		CH 613202 A5	14-09-1979
		CH 612430 A5	31-07-1979
		CH 592080 A5	14-10-1977
		CH 590265 A5	29-07-1977
		ES 408565 A1	01-11-1975
		FR 2160611 A1	29-06-1973
		GB 1407854 A	24-09-1975
		JP 1004705 C	30-06-1980
		JP 52053871 A	30-04-1977
		JP 54040555 B	04-12-1979
		JP 52053872 A	30-04-1977
		JP 55019219 B	24-05-1980
		JP 52053873 A	30-04-1977
		JP 57060350 B	18-12-1982
		JP 1032329 C	29-01-1981
		JP 48061484 A	28-08-1973
		JP 55023831 B	25-06-1980
		NL 7215416 A ,B,	22-05-1973
		SE 408423 B	11-06-1979
		US 4374990 A	22-02-1983
		US 4115569 A	19-09-1978
		AT 923274 A	15-09-1976
WO 9621648 A	18-07-1996	KR 162710 B1	01-12-1998
		AU 699619 B2	10-12-1998
		AU 4400796 A	31-07-1996
		BG 100704 A	30-09-1997
		BR 9605309 A	14-10-1997
		CA 2184919 A1	18-07-1996
		CN 1145620 A	19-03-1997
		CZ 9602960 A3	12-02-1997
		EP 0749425 A1	27-12-1996
		FI 963566 A	10-09-1996
		HU 9602489 A2	28-08-1997
		JP 2978967 B2	15-11-1999
		JP 9511764 T	25-11-1997
		WO 9621648 A1	18-07-1996
		NO 963792 A	11-11-1996
		NZ 298499 A	26-01-1998
		PL 316613 A1	20-01-1997
		RO 115159 B	30-11-1999
		SK 88996 A3	07-05-1997
		US 5780472 A	14-07-1998
		BG 61875 B1	31-08-1998
		RU 2126001 C1	10-02-1999
		ZA 9600517 A	11-07-1996
WO 9800402 A	08-01-1998	KR 204320 B1	15-06-1999
		KR 204319 B1	15-06-1999
		KR 204318 B1	15-06-1999
		KR 197111 B1	15-06-1999
		AU 713171 B2	25-11-1999
		AU 3464297 A	21-01-1998
		BG 102286 A	31-08-1999
		BR 9706540 A	20-07-1999
		CA 2230960 A1	08-01-1998

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Akkennzeichen

PCT/EP 01/08262

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9800402 A		CN 1196724 A	21-10-1998
		CZ 9800593 A3	15-07-1998
		EP 0850222 A1	01-07-1998
		JP 3032303 B2	17-04-2000
		JP 11501680 T	09-02-1999
		WO 9800402 A1	08-01-1998
		NO 980856 A	27-04-1998
		NZ 329847 A	28-01-1999
		PL 325341 A1	20-07-1998
		RU 2146254 C1	10-03-2000
		SK 27598 A3	04-11-1998
		TR 9800371 T1	22-06-1998
		US 6028195 A	22-02-2000
WO 9500497 A	05-01-1995	AU 675145 B2	23-01-1997
		AU 7041294 A	17-01-1995
		CA 2165176 A1	05-01-1995
		EP 0703905 A1	03-04-1996
		JP 9500109 T	07-01-1997
		WO 9500497 A1	05-01-1995
		US 5736539 A	07-04-1998
		ZA 9404326 A	14-12-1995
EP 0350448 A	10-01-1990	AU 622188 B2	02-04-1992
		AU 3717489 A	11-01-1990
		DD 284004 A5	31-10-1990
		DK 336089 A	08-01-1990
		EP 0350448 A1	10-01-1990
		FI 893266 A	08-01-1990
		HU 50778 A2	28-03-1990
		JP 2076843 A	16-03-1990
		MX 16687 A	31-01-1994
		NO 892810 A	08-01-1990
		NZ 229841 A	27-11-1990
		PT 91068 A ,B	08-02-1990
		US 4968804 A	06-11-1990
		US 5064832 A	12-11-1991
		ZA 8905141 A	28-02-1990
WO 0052001 A	08-09-2000	AU 2946100 A	21-09-2000
		CN 1296477 T	23-05-2001
		EP 1075469 A1	14-02-2001
		WO 0052001 A1	08-09-2000